Docteur Victor BALTER
de la Faculté de Médecine de Paris

87

Signification biologique du Sommeil normal

Contribution à l'étude

des SUBSTANCES DITES HYPNOTIQUES

— PARIS —
LIBRAIRIE M. LAC
ÉDITEUR
26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e Arr.)

1930

Signification biologique du Sommeil normal

Docteur Victor BALTER

de la Faculté de Médecine de Paris

Signification biologique du Sommeil normal

Contribution à l'étude

des SUBSTANCES DITES HYPNOTIQUES

— PARIS —

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e^ Arr.)

1930

A MES TRES CHERS PARENTS

Affection et reconnaissance profonde

A MES FRERES

AUX MIENS ET AUX AMIS

A Monsieur le Professeur M. LOEPER

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre Thèse.

A Monsieur le Docteur C. SIMIONESCO

Pour la sollicitude qu'il nous a toujours témoigné, l'expression de notre reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

L'étude vraiment scientifique et méthodique du sommeil date d'à peine quelques années. Mais l'application des méthodes scientifiques actuellement employées en biologie semble très féconde pour l'étude de ce phénomène demeuré si longtemps mystérieux. Nous croyons qu'actuellement il serait peut-être possible de fixer la place que le sommeil occupe au milieu des phénomènes analogues. Nous exposerons dans le premier chapitre les principales hypothèses formulées à ce sujet. A la suite de cet exposé historique nous pourrons conclure que la cause du sommeil et le mécanisme intime de sa production sont encore loin d'être éclairés. Mais si, nous ignorons en grande partie pourquoi et comment se produit le sommeil, nous savons à peu près en quoi il consiste. L'exposé de la nature du sommeil sera l'objet du deuxième chapitre.

Une définition du sommeil naturel, telle que nous nous efforcerons de la faire a une importance non seulement doctrinale, mais elle peut influer au point de vue pratique sur la conception des insomnies, des hypersomnies et sur le traitement que nous leur oppo-

sons. D'abord au point de vue biologique la délimitation du sommeil permet de distinguer ce dernier d'une série de phénomènes analogues qui sont foncièrement différentes, différences soit de nature soit de quantité.

Nous consacrerons les deux chapitres suivants à ces états analogues pour mettre ainsi mieux en relief les caractères du sommeil normal.

Le point de vue pratique de cette question est de savoir si nous sommes capables ou non de provoquer un sommeil absolument analogue au sommeil normal. Dans les chapitres suivants nous apportons notre contribution expérimentale sur les substances médicamenteuses dites hynoptiques.

Ces données peuvent aider à définir l'hypnotique idéal. Nous disons idéal car pour répondre complètement à nos postulats il devrait être analogue sinon identique à la substance hypnique physiologique, à l'hypnotoxine que nous devons considérer depuis les travaux de Piéron comme l'hormone provocatrice du sommeil normal. Nous serons heureux, si par notre modeste contribution à cette question si discutée, nous pouvons être de quelque utilité sinon au point de vue théorique, du moins pour le côté pratique du problème, à savoir le traitement des insomnies.

I. HISTORIQUE

Nous ne nous proposons pas de passer en revue toutes les explications qui ont été émises sur la nature du sommeil. Ce phénomène en apparence si mystérieux que le besoin du sommeil a été de tous les temps l'objet d'hypothèses aussi nombreuses que variées.

Des médecins et des philosophes se sont également intéressés à ce problème. Aristote a consacré un ouvrage au sommeil et à la veille, où il attribue la production du sommeil à l'extinction du sensorium principal. (τοῦ πσῴτου αἰρδητησίου ηαταληφισ). Le siège du sensorium principal serait le cœur.

Déjà Héraclite au VI^e^ siècle avant Jésus-Christ, comme le relate Sextus Empiricus attribuait le sommeil à l'extinction du feu intérieur qui représentait pour lui la raison, extinction se produisant sous l'influence de l'obscurité de la nuit.

Cette même vue a été partagée par Empedocle d'Agrigente (Plutarque). Mais la première théorie de toutes celles qui ont été conservées est celle d'un médecin de Côs, Aleméon, théorie déjà physiologique d'après laquelle le sommeil est dû à un retrait du sang dans les veines. Selon la conception à ce moment là admise sur les vaisseaux, ce

retrait du sang dans les veines ne signifie pas congestion, bien au contraire anémie des tissus. Cette théorie vasculaire restera la seule théorie scientifique du sommeil jusqu'au XIX[e] siècle, WILLIS, et à sa suite MORGAGNI, admettent une congestion cérébrale. L'anémie, au contraire, est mise en cause par BLUMENBACH en 1795, théorie basée sur l'observation d'un sujet présentant une brèche cérébrale.

Ces théories circulatoires entrevues depuis si longtemps seront encore défendues pendant l'ère proprement scientifique de l'étude du sommeil. Mais à ce moment là, l'objectivité des méthodes scientifiques employées, montre l'inconstance des modifications circulaires, se produisant tantôt dans le sens de l'hyperémie, tantôt dans le sens de l'anémie.

L'anémie a été reprise par Mosso en 1875 et le physiologiste italien a constaté lui-même au cours de ses observations chez des sujets à brèche crânienne que l'anémie est inconstante précédée d'une phase initiale de congestion. Il y aurait aussi une inégalité de répartition du sang, anémie du cortex, hyperémie de la base du cerveau.

La théorie anémique a été définitivement condamnée par l'argument de Claude BERNARD qui déclare que la diminution de l'activité circulatoire est une conséquence et non pas une cause du sommeil.

L'hyperémie des centres nerveux comme cause du sommeil a été défendue par LENGLET. Sa théorie est complètement abandonnée aujourd'hui. Les données de la physicochimie moderne ont rapidement été appliquées à l'explication du sommeil. A la suite des travaux en partie contradictoires de ROSENBAUM puis de CHOSSAT. DEVAUX en

1909 a développé une théorie complète du sommeil. Il l'explique par l'élévation progressive de la tension osmotique des cellules, rendant le sang visqueux diminuant ainsi l'intensité de la circulation.

En même temps, Herlitza a édifié une théorie physico-chimique se basant sur les propriétés chimiques des cellules nerveuses, le sommeil selon lui n'expliquerait pas une accumulation de substances lipoïdolytiques dans la cellule nerveuse. Dans cette théorie il y a sans aucun doute des données qui peuvent être intéressantes pour le mécanisme d'action de certaines substances narcotiques agissant par lipoïdolyse mais rien ne prouve que les choses se passent ainsi à l'état normal.

La découverte de la structure neuronale du système nerveux par Ramony Cajal a été appliquée à l'explication du sommeil par Lépine et Mathias Duval en 1894. Le sommeil serait dû pour ces auteurs à un écartement des terminaisons neuronales déterminant ainsi une interruption de l'influx nerveux. Cette théorie a eu une vogue immense, mais actuellement si l'on admet l'interruption du courant nerveux, on ne pense pas que cette interruption se produise par un déplacement des éléments nerveux.

Nous possédons aujourd'hui une notion déjà entrevue par Brown-Séquard (le principal phénomène du sommeil ordinaire, c'est-à-dire la perte de connaissance est l'effet de l'acte inhibitoire) étudiée récemment par Pavlov et ses élèves, qui semble expliquer le sommeil d'une façon satisfaisante pour l'état actuel de nos connaissances. Nous voulons parler de l'inhibition. Déjà Vogt et Brodmann l'ont invoquée dans le mécanisme du sommeil. Mais ce

n'est qu'à la suite des travaux très importants de Pavlov que nous pouvons conclure actuellement avec ce dernier auteur, que l'inhibition interne des reflexes conditionnels et le sommeil sont un seul et même processus. Nous ne pouvons insister ici sur les travaux longs et patients qui ont conduit le grand physiologiste russe à cette conclusion, n'ayant pas pour objet de notre travail la question du mécanisme de la fonction hypnique. Nous admettons donc cette explication comme semblant la plus probable et la moins contradictoire avec l'idée qu'on a actuellement du fonctionnement du système nerveux.

En admettant l'acte inhibitoire à la base du sommeil, on n'en a expliqué qu'une partie. A quel niveau se produit cette inhibition ? Un très grand nombre de travaux ont été faits sur la localisation probable d'un centre régulateur hypnique. Depuis l'observation de Manthner en 1890 sur l'hypersomnie dans la localisation infundibulaire de la polioencéphalite ou nona, il semble très probable que le centre du sommeil siège dans cette région là.

Les travaux se sont multipliés à la suite de l'encéphalité épidémique. Nous ne pouvons nous étendre sur les les nombreuses observations de narcolepsie paroxistique ou d'hypersomnie continue par localisation infundibulaire de nature infectieuse ou néoplasique. Nous rappellerons tout simplement que Lhermitte et Tournay, dans leur rapport de la Réunion Neurologique Internationale en 1927, ont conclu à l'existence probable d'un centre régulateur hypnique siégeant au niveau du mésocéphale.

Parallèlement à cette théorie nerveuse s'est développée une théorie endocrinienne du sommeil.

Le premier organe mis en cause était l'hypophyse, dont l'action prépondérante, sinon exclusive, a été défendue et est défendue encore aujourd'hui par Salmon (de Florence).

Nous savons que depuis les travaux de Camus et Roussy sur les centres infundibulaires, l'hypophyse a été dépossédée du plus grand nombre de ses fonctions. L'intervention de la thyroïde a été soutenue par Lorand qui allait jusqu'à prétendre que la maladie du sommeil est une thyroïdite à trypanosomes.

L'explication du sommeil par une intoxication périodique de l'organisme date du siècle dernier.

Le premier agent toxique mis en cause était l'acide lactique. Preyer se basant sur le fait que les muscles fatigués contenaient une grande quantité d'acide lactique, en assimilant la fatigue au sommeil, a attribué logiquement la production de ce dernier au même agent chimique. Cette hypothèse n'étant confirmée par aucune donnée expérimentale est abandonnée aujourd'hui.

Brissmoret et Joannin, en 1873, ont provoqué la narcose par l'injection intraveineuse de petites doses de cholestérine.

La théorie de l'autonarcose carbonique a été longtemps soutenue avec beaucoup d'éclat par Raphaël Dubois (1894) Le point de départ de cette théorie est une assimilation, du sommeil quotidien au sommeil saisonnier, assimilation ne correspondant pas à la définition actuellement admise du sommeil normal.

Ses recherches sur la toxicité urinaire ont conduit Bouchard, en 1886, à édifier une théorie toxique du sommeil, reposant cette fois ci sur des bases expérimentales solides quoique fortement contestées par la suite.

Mais le développement le plus complet de l'explication toxique a été fait par les travaux de Piéron, en 1912, que nous résumerons brièvement.

1° Les chiens soumis à une veille prolongée présentent un besoin impérieux du sommeil, sacrifiés à ce moment là, on trouve des lésions de chromatolyse dans les grandes cellules pyramidales et dans les cellules polymorphes de la région fronto-cruciale.

2° Le besoin impérieux du sommeil avec les lésions anatomiques peut être transmis de l'animal insomnique à un animal normal par injection des humeurs du premier dans le 4e ventricule du second.

3° La substance en cause, l'hypnotoxine est détruite par le chauffage à 65° et par l'oxydation prolongée. Elle est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et elle ne dialyse pas.

Les travaux de Piéron poursuivis avec toute la rigueur scientifique nécessaire sont incontestables dans leurs conclusions. Néanmoins un grand nombre de faits s'opposent à une théorie purement toxique du sommeil.

Des travaux tout à fait modernes insistent sur l'action des ions Ca et K sur le phénomène hypnique.

Demole, en 1928, a provoqué le sommeil par injection de Calcium dans la région mésocéphalique. L'injection de potassium au contraire aurait empêché la production du sommeil.

Ces travaux ont été contestés par Marinesco, Sager et Kreindler. Pour ces auteurs la seule piqûre de l'infundibulum suffirait pour provoquer le sommeil.

Qu'est-ce qui nous reste donc de toute cette énumération de théories émises, pour nous éclairer un peu la cause et le mécanisme du sommeil normal ?

Nous pourrons retenir comme cause l'intoxication sans préjuger de la nature et du mécanisme de celle-ci.

Il semble d'autre part probable que l'intoxication agisse par inhibition d'un territoire nerveux.

II. LES CARACTÈRES DU SOMMEIL NORMAL

Après cet exposé historique où nous avons vu défiler les faits les plus contradictoires quant au mécanisme de la production du sommeil, il semble cependant qu'il y a certaines données bien établies et admises par tout le monde quant à la nature de l'état hypnique.

Nous pouvons admettre que le sommeil est un *état physiologique, absolument général à tous les vertébrés supérieurs.*

S'il y a des variations d'intensité, des variations de rythme dans l'alternance du sommeil et de la veille selon l'espèce animale, selon le mode de vie, selon le climat et même selon les circonstances particulières à chaque individu, il est néanmoins incontestable que le *sommeil est nécessaire et indispensable à la vie.*

Les expériences de Piéron l'ont parfaitement démontré chez le chien, l'expérience quotidienne le démontre chez l'homme.

Le supplice en usage chez les Chinois, fournit une preuve inévitable du fait que la privation de sommeil

amène la mort aussi certainement et plus rapidement que la privation d'aliments.

Selon le récit de Gibbons, au bout de 5 à 6 jours d'insomnie, les souffrances deviennent intolérables et le supplicié préférerait être exécuté sur le champ que de continuer à subir le supplice de l'insomnie.

Puis surviennent des hallucinations visuelles, du délire, de l'agitation se terminant par un véritable coma dont les excitations n'arrivent plus à le faire sortir. Ce coma aboutit rapidement à la mort.

De ces faits nous pouvons conclure à la nécessité absolue du sommeil, dont la privation amène la mort à coup sûr.

Malgré ce caractère d'impériosité, *le sommeil est partiellement soumis à l'action de la volonté*. Si les circonstances l'exigent, nous pouvons veiller au delà des limites habituelles. Ceci explique d'ailleurs que pour dormir, l'animal a besoin de se mettre à l'abri des excitations extérieures et que d'autre part le besoin d'attention, menace de danger, ou les soucis purement intérieurs, empêchent le sommeil, pouvant constituer une cause d'insomnie chez les obsédés, les persécutés.

Des études récentes sur l'insomnie expérimentale par Kleitman et surtout par Franz Herz ont bien mis en évidence le rôle de la volonté dans le sommeil.

L'insomnie est très bien supportée si des excitations incessantes relient l'animal au milieu extérieur, le forçant à s'y intéresser. Ce fait a été encore prouvé par les récents exploits des aviateurs, qui pendant plusieurs jours et nuits ont produit un travail d'attention intense,

sans pour cela éprouver un besoin impérieux de sommeil.

Mais nous tenons à répéter que l'influence de la volonté ne s'exerce que jusqu'à certaines limites au delà desquelles le sommeil devient une nécessité organique échappant à l'influence de tout facteur purement psychique.

Le sommeil est incontestablement un phénomène périodique. Dans la généralité des cas, il emprunte le cycle nycthéméral. Mais ce fait ne présente aucun caractère absolu et nous le considérons comme déterminé par des phases d'activité moindre de l'animal. Ainsi nous voyons des animaux nocturnes dormir le jour, et des hommes travaillant la nuit s'accommoder fort bien à un sommeil quotidien diurne.

La périodicité du cycle, sommeil-veille a été l'origine de certaines théories sur la nature du sommeil. Galien déjà comparait ce cycle à la révolution cardiaque. Plus récemment Foster a repris cette manière de voir considérant le sommeil comme faisant partie d'un rythme vital et même au delà d'un cycle cosmique. Nous croyons que la périodicité du sommeil est une conséquence logique de son mécanisme encore inconnu, mais ayant probablement pour but la réparation de certains centres nerveux épuisés.

D'autre part, il est probable que ce rythme, par hérédité et par habitude individuelle, peut agir sur le besoin du sommeil à la manière d'un reflexe conditionnel même en l'absence de la nécessité organique.

Nous tenons à insister tout particulièrement sur le fait que le sommeil est un phénomène indépendant des cir-

constances extérieures pouvant agir sur la vie végétale de l'animal.

Le sommeil normal tel que nous le concevons n'est pas fonction du climat ni des circonstances plus ou moins favorables à la nutrition et à la reproduction de l'espèce.

Il ne semble pas être modifié par ces facteurs ni dans un sens ni dans l'autre. Nous verrons l'importance de ce fait pour distinguer le sommeil quotidien du sommeil dit saisonnier de certains animaux. Cette distinction nous semble fondamentale, car de nombreux auteurs, à tort selon nous, se sont servis de ces états saisonniers pour étudier le sommeil proprement dit.

Tous ces caractères, à voir : nécessité du sommeil, sa soumission à la volonté, sa périodicité, son indépendance des facteurs externes ne nous renseignent que sur les à côtés de ce qu'est le sommeil. Il n'en constituent que les attributs. Voyons maintenant qu'elle en est l'essence même.

Au point de vue fonctionnel, *le sommeil consiste en une suppression des rapports* sentivo-moteurs, *qui relient l'être à son milieu.*

L'homme ou l'animal endormi s'est isolé temporairement de son milieu, il ne perçoit pas les excitations extérieures et n'y répond pas par des réactions motrices. Il semble se désintéresser du milieu extérieur et ce désintéressement est un des premiers facteurs de la production du sommeil.

On aurait cependant tort de croire que le sommeil s'accompagne d'une abolition de la sensibilité et de la motilité.

En réalité, les excitations extérieures arrivent dans le cerveau. Mosso, dans ses expériences sur la vasomotricité cérébrale a fort bien démontré que la moindre excitation produit une poussée vasodilatatrice, sans que pour cela le dormeur s'éveille.

Il ne semble même pas que le seuil d'excitabilité du neurone sensitif soit plus élevé qu'à l'état de veille. Les moindres excitations ont pu être enregistrées par Mosso, par la réaction vasomotrice qu'elles provoquaient au niveau du cerveau.

D'autre part, la motilité de l'animal endormi semble intacte. Il exécute aisément des mouvements automatiques et réflexes sans s'éveiller. Nous signalons en passant que le sommeil peut s'accompagner d'une inversion du reflexe cutané plantaire (signe de Babinski mais nous savons actuellement que ce signe doit être interprété comme conséquence d'une libération des centres inférieurs et n'implique nullement la présence de troubles moteurs.

Si la sensibilité et la motilité de l'animal endormi sont intactes qu'elle est donc la cause qui empêche les excitations de devenir conscientes et être transformées en réactions motrices ?

Tout se passe comme si l'arc réflexe en (considérant l'acte conscient comme un reflexe supérieur) était interrompu à un certain niveau. Cette interruption explique aisément l'absence de réactions adaptées aux circonstances extérieures, explique également le désintéressement, qui, pour certaines, semble le fait domi-

nant du sommeil, « Dormir ,c'est se désintéresser » (Bergson).

Nous avons vu que Lépine et Mathias Duval expliquaient le sommeil par un écartement des neurones. Nous ne croyons pas que l'interruption se produise par ce mécanisme, et nous nous rallions provisoirement, sans approfondir davantage, à l'idée de Brown-Séquard développée ces derniers temps par Pavlov et son école, c'est-à-dire à l'inhibition. Nous savons que ce n'est au fond qu'une manière aisée de reculer le problème du mécanisme du sommeil, étant dans l'ignorance absolue sur la nature même de l'inhibition, mais l'explication du sommeil est très commode à l'aide de cette notion.

Nous admettons jusqu'ici que le sommeil est essentiellement la rupture de l'arc de l'acte conscient, ce dernier étant considéré lui-même comme un réflexe compliqué.

Les données sur le monde extérieur n'arrivant pas à la surface de la conscience, l'animal endormi se trouve dans l'impossibilité d'agir d'une façon adaptée aux circonstances du milieu.

Mais est-ce que le processus inhibitoire se limite exclusivement à cette fonction, que nous proposons d'appeler fonction de veille ?

Nous croyons que la limite de l'inhibition est assez variable et son étendue même constitue un facteur de l'intensité ou de la profondeur du sommeil,

Pavlov prétend que l'inhibition du sommeil est très étendue jusque dans le mirocéphale. Nous ne savons pas si les constatations anatomiques de Piéron suffisent pour affirmer que le sommeil n'intéresse que le lobe frontal

et la zone cruciale au niveau des grandes cellules pyramidales et des cellules polymorphes.

Il semble néanmoins que ce dernier siège soit le plus probable. Nous avons vu d'une part que la motilité et la sensibilité étant séparément respectées, et, d'autre part, que les modifications de la vie végétative étant minimes pendant le sommeil, on ne peut guère admettre que les centres mésocéphaliques y soient intéressés.

Quelle que soit leur étendue, les modifications du fonctionnement cérébral sont d'une instabilité extrême. Cette instabilité constitue un caractère important du sommeil, surtout au point de vue de l'étude des substances hypnotiques. Le sommeil normal est un phénomène essentiellement réversible, Von Economo a insisté tout dernièrement sur ce fait que nous devons constamment avoir en vue quand nous comparons le sommeil normal aux états de sommeil pathologique. Quelle que soit la profondeur du sommeil, le réveil doit pouvoir être instantané.

Pour nous résumer, nous considérons le sommeil comme un état physiologique consistant en *l'inhibition de la fonction d'intérêt pour le milieu ambiant. Il est nécessaire à la vie, mais soumis partiellement à l'action de la volonté.* C'est un phénomène *périodique, indépendant des circonstances extérieures* concernant la vie végétative, et essentiellement *réversible.*

Un très grand nombre d'autres caractères ont été donnés pour caractériser le sommeil. Nous les enumérons sans y insister, car ils sont inconstants, variables et sans aucune utilité pour déterminer la signification biologi-

que du sommeil. Au contraire, il semble qu'un grand nombre d'erreurs ont été commises pour leur avoir attribué une trop grande importance.

Le tonicité musculaire est généralement diminuée. Nous ne croyons pas qu'il s'agisse là d'une modification essentielle. L'hypotonie n'est qu'un adjuvant du sommeil, une condition de repos. Elle se produit avant le sommeil. Elle n'est pas absolue et l'on signale chez des peuplades sauvages, le sommeil en position accroupie, permettant de se mettre en état de défense plus facilement, position nécessitant un tonus important de certains groupes musculaires.

Les modifications respiratoires consistent en bradypnée, augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires, inversion du rythme des inspirations et des expirations, avec inspiration lente et expiration rapide, contrairement au type respiratoire de l'attention se caractérisant par la lenteur particulière de l'expiration.

Les modifications cardiovasculaires sont la bradycardie, baisse légère de la tension artérielle, surtout de la minima.

Il y a toujours une légère vasodilatation superficielle s'opposant à la vasoconstriction abdominale.

Cette vasodilatation explique en partie la sudation abondante qui, depuis longtemps, est considéré comme un des caractères les plus importants du sommeil. S'agit-il là peut-être d'un processus d'élimination des toxines ?

L'hypersudation contraste avec la diminution de toutes les autres secrétions surtout de la secrétion urinaire.

D'autre part, la transpiration est peut-être un facteur

de l'abaissement thermique constante mais peu marquée pendant le sommeil.

On n'attribue actuellement aucune importance à toutes ces modifications végétatives du sommeil. Elles en sont tantôt les conséquences, tantôt les adjuvants.

III. LES ETATS DE SOMMEIL PHYSIOLOGIQUE DANS LE MONDE VIVANT

Nous avons tenu à distinguer les caractères essentiels du sommeil, de ses caractères accessoires, de ses « concomitants physiologiques » comme le dit PIÉRON. Cette distinction fondamentale nous aidera à limiter nettement le sommeil normal périodique au milieu de ses états analogues.

Le sommeil des végétaux a été souvent assimilé au sommeil des animaux.

Les plantes dorment comme les hommes, disait ALBERTUS MAGNUS, au XIII^e^ siècle.

Plus récemment, le sommeil de Mimosa pudica a été l'objet d'études scientifiques, de même que d'autres plantes qui présententent des mouvements nyctètropes.

La conclusion de ces recherches est que la position de repos qualifiée de sommeil n'est pas un état nécessaire à la vie des plantes et que toutes les plantes à mouvements nyctetropes perdent peu à peu ces derniers, si on les place dans de la lumière artificielle.

Les formes de résistance de microbes, l'enkystement des protozoaires ont pu être considérées comme des états de sommeil, se basant sur des analogies toutes superficielles.

Chez les invertébrés, des phénomènes analogues au sommeil ont été étudiés par des zoologistes, mais la conception qui se dégage de tous ces travaux est que ces états se distinguent très nettement du sommeil périodique. Ce sont des états facultatifs ne présentant nullement le caractère d'impériosité du sommeil des vertébrés supérieurs. Ce sont encore souvent des états accidentels sous l'influence exclusive des conditions extérieures.

La question semble beaucoup plus complexe en ce qui concerne les états de sommeil des vertébrés. Il semble en effet que le sommeil proprement dit apparaisse dans la série animale aux confins de certains mollusques et des vertébrés primitifs.

Des céphalopodes observés par Lafont ont montré une véritable alternance de sommeil et de veille.

Piéron a observé un état de sommeil net chez certains poissons (*Gobius Niger*), avec diminution importante de l'excitabilité nerveuse.

Chez les Batraciens et les Reptiles, le sommeil périodique semble déjà tout à fait constant, tantôt nocturne, tantôt diurne selon le mode de vie de l'animal.

Quant aux vertébrés supérieurs, le sommeil périodique indispensable s'observe chez eux avec la même netteté que chez l'homme.

Cependant, il y a des variations, dans le rythme principalement. La taupe par exemple, non soumise au cycle

nycthéméral semble présenter des alternatives de veille et de sommeil, chaque état durant environ 3 heures.

La profondeur du sommeil est fonction de la sécurité plus ou moins grande des conditions dans lesquelles vit l'espèce. Certaines espèces, notamment les Rongeurs, ont un sommeil extraordinairement léger. Cornish qui a observé ce fait, essaye d'établir un rapport entre la profondeur du sommeil et la longueur de la vie des animaux.

Mais un très grand nombre d'animaux en dehors du sommeil quotidien incontestablement identique à celui de l'Homme, présentent des états d'engourdissement, des états de vie ralentie périodiques. Nous croyons que ce sommeil saisonnier, cet hibernage est totalement distinct du sommeil proprement dit, et l'on s'expose à des causes d'erreur importantes en expliquant ce dernier par le premier, incontestablement plus facile à étudier.

C'est cette assimilation qui a permis à Raphaël Dubois d'édifier sa théorie de l'autonarcose carbonique que nous voyons abandonnée aujourd'hui.

Nous croyons que le sommeil saisonnier dérive de ces états de vie ralentie que nous avons vus être complètement indépendants du sommeil.

Tous ces états se produisent sous l'influence des conditions extérieures et dépendent uniquement de celles-ci.

Le sommeil saisonnier se produit sous l'influence du froid (Batraciens, Reptiles, certains Rongeurs), on invoque également l'absence de nourriture. D'autre part l'hibernage ne se produit que si l'animal a accumulé suffisamment de réserves nutritives.

Le sommeil saisonnier semble donc indépendant du

sommeil quotidien, par le fait qu'il se produit sous l'influence des conditions extérieures. Si l'on soustrait l'animal à ces conditions, le sommeil saisonnier continue à se produire par tendance héréditaire, mais à la longue il finit par disparaître.

Nous n'insisterons pas beaucoup sur l'analogie du sommeil avec la fatigue. Le premier est un phénomène nerveux, tandis que le second est un phénomène purement musculaire. Si la confusion dans la pratique est assez souvent commise, c'est parce que les deux phénomènes se trouvent fréquemment associés.

Nous pouvons conclure que le sommeil vrai n'apparaît que chez les vertébrés et leurs ancêtres immédiats, il ne devient absolument typique que chez les oiseaux et les mammifères. Son existence semble être liée à une certaine complication du système nerveux de relation.

Il est tout à fait distinct du prétendu sommeil des plantes et des états de vie ralentie (enkystement, sporlation, sommeil saisonnier).

Les états de sommeil pathologiques

Nous avons posé dès le début de notre définition, que le sommeil était un état physiologique normal. Nous le voyons cependant être fréquemment assimilé à des états pathologiques accidentels, qui présentent avec lui des analogies plus ou moins grossières. Au point de vue clinique, il peut paraître oiseux d'insister sur la différence

entre les comas et le sommeil. Malgré que primitivement le mot Κῶμα ait désigné le sommeil consécutif à l'ivresse, actuellement, il signifie un état de torpeur profonde avec absence des réactions adaptées, diminution des réactions reflexes et résolution musculaire.

Cependant dans cette définition classique, il n'y a rien d'absolument net. Nous croyons qu'il y a lieu d'insister plutôt au point de vue pratique sur l'irréversibilité des comas contrairement à la réversibilité absolue du sommeil. Mais tous les intermédiaires sont possibles entre la réversibilité du sommeil normal et la tenacité du coma profond.

Aussi, en l'absence de caractère distinctif net, nous croyons qu'il n'y a aucune délimitation qualitative entre le coma et le sommeil.

Le coma est un processus d'inhibition plus ou moins étendue, depuis une diminution de la sensibilité et de la motilité jusqu'à l'envahissement bulbaire. Il est dû généralement à une cause dont la nature explique l'irréversibilité du phénomène (Compression cérébrale le plus souvent).

Nous verrons à propos des comas et des sommeils toxiques (thérapeutique), l'importance de ces deux points ; l'étendue de l'inhibition et la réversibilité.

Quant à l'hyspersomnie continue, elle est généralement due aux mêmes causes que le coma. Elle s'y rattache naturellement et n'en constitue qu'une modalité clinique avec petite inhibition et réversibilité relative.

Beaucoup plus particuliers sont les états du sommeil paroxystique, les narcolepsies. Pour Gélineau qui a

décrit ce syndrome le premier, il s'agissait d'une maladie autonome d'une névrose. Depuis sa description, de nombreux travaux ont succédé sur cette étrange maladie, instamment la théorie actuelle du centre du sommeil est née en partie des constatations anatomopathologiques chez les atteints de narcolepsie.

Il s'agit de malades pris subitement d'un besoin de sommeil invincible, ils tombent dans un état narcoleptique tout à fait analogue au sommeil normal à la réversibilité près. Les attaques, d'ailleurs, sont généralement de courte durée. Les travaux modernes ont démontré que dans la grande majorité des cas, la narcolepsie est due à une lésion du mésocéphale à l'endroit où l'on place le centre régulateur hypothétique du sommeil.

Nous avons vu que deux territoires nerveux ont été invoqués dans le sommeil. L'un infundibulaire jouera un rôle actif, l'autre frontal, par contre, resterait passif étant le siège de l'acte inhibitoire (*Von Economo*). Les lésions du centre infundibulaire amènent le sommeil, mais l'expérimentation et les méthodes anatomocliniques n'ont encore pu démontrer qu'une lésion frontale puisse déterminer un état hypnique. De tous les états pathologiques analogues au sommeil, ce sont les sommeils toxiques qui nous retiendront le plus.

Les agents toxiques sont capables de déterminer tous les degrés de l'inhibition cérébrale depuis la légère obnubilation jusqu'au coma profond avec troubles bulbaires.

Le mécanisme de l'action de ces agents nous est en grande partie inconnue.

Tantôt l'action est physique, solubilité des lipoïdes

cérébrales dans le chloroforme, l'alcool, l'éther, l'acétone, tantôt l'action est chimique ; combinaison de la substance nerveuse avec les aldéhydes, certains alcaloïdes. Un fait important à citer est la hiérarchie bien connue de la fragilité des centres nerveux.

Puis la fonction d'un centre est élevée, compliquée, plus ce centre est fragile vis-à-vis des substances toxiques.

Dans la règle (règle comptant cependant de nombreuses exceptions), les premières atteintes sont les fonctions psychiques, celles justement qui caractérisent l'état de veille. De là, l'action s'étend à la motricité et la sensibilité, pour atteindre en dernier lieu les fonctions végétatives.

C'est la marche habituelle de l'intoxication cérébrale par la majorité des poisons à l'exclusion de ceux qui agissent d'une façon élective sur certaines fonctions végétatives comme les diurétiques, les calmants respiratoires ou circulatoires.

Dans les auto-intoxications comme l'urémie ou le diabète, l'intoxication est en générale complexe, les substances toxiques sont multiples et à actions diverses, aussi la hiérarchie ne s'y retrouve pas aussi nettement que dans l'intoxication chloroformique par exemple. Le mode d'action des toxiques sur le cerveau ne peut guère être étudié par les intoxications accidentelles, nous y reviendrons à propos des sommeils thérapeutiques qui ne sont en réalité que des intoxications, car, comme dit Claude Bernard, « les faits montrent nettement la distinction

qu'on doit établir entre les substances toxiques et les substances médicamenteuses, c'est une simple question de dose ».

Les états de sommeil artificiel

L'usage des anesthésiques et des hypnotiques est de date très ancienne.

L'action soporifique de l'alcool et du suc de pavot est connue depuis la plus haute antiquité.

Nous insisterons ici surtout sur le sommeil provoqué par des agents chimiques en laissant de côté le sommeil hypnotique par suggestion, dont la nature est extrêmement discutée, et d'autre part, le sommeil électrique étudié par Stéphane Leduc.

Les substances chimiques capables de produire un état analogue au sommeil normal sont divisés en deux catégories :

Les anesthésiques et les hypnotiques.

Nous verrons qu'en réalité, une pareille distinction est très artificielle et qu'il s'agit d'une question de dose beaucoup plus que d'une question de nature.

Qu'est-ce qui distingue le sommeil anesthésique du sommeil hypnotique ? uniquement l'étendue plus grande de l'inhibition.

Les anesthésiques usuels comme l'éther et le chloroforme produisent d'abord un état qui serait comparable au sommeil s'il ne s'accompagnait pas d'un certain

degré d'agitation. Cette phase d'agitation inconsciente, ou tout au moins devenant de moins en moins consciente est analogue aux rêves du sommeil normal.

Puis l'inhibition s'étendant sur un territoire de plus en plus vaste, occasionne les modifications qui finiront par caractériser le sommeil anesthésique : *Abolition de la motilité, de la sensibilité.*

L'anesthésie poussée plus loin à ce moment là peut ateindre le bulbe et causer la mort.

Pour nous résumer, le sommeil anesthésique est au sommeil hypnotique, ce qu'est le coma ou sommeil physiologique.

Les hypnotiques proprement dits, sont tous également des substances toxiques, et leur valeur thérapeutique dépend en grande partie de la marge plus ou moins importante qui sépare la dose médicamenteuse efficace de la dose toxique.

Au point de vue chimique, les substances hypnotiques se divisent en plusieurs groupes.

Les dérivés métalloïdiques dont le type est constitué par les bromures utilisés principalement sous forme de bromure de sodium ou de potassium.

Les chlorures posséderaient également une action hypnotique mais beaucoup moindre.

Les dérivés métalliques sont constitués par les sels des métaux alcalino-terreux calcium et magnésium. Nous reviendrons en détail sur l'action de ces substances.

Les *hypnotiques* de la chimie *organique* se divisent d'après la fonction à laquelle est due leur action hypnotique.

Des hypnotiques aldéhydiques, le plus important est le chloral et ses dérivés comme le bromol et encore la paraldéhyde.

Les hypnotiques acétoniques sont l'acétone ordinaire et surtout les sulfonals.

Le diethylsulfon acétone $(CH^3)^2$ C $(SO^2$ C^2 $H^5)^2$ (Sulfonal)

Le diéthyl sulfone méthyl éthylmétane $(C^2$ $H^5)$ $CH^3)$ C $(SO^2$ C^2 $H^5)^2$ (Trional).

Diéthylsulfone diethylmethane $(C^2$ $H^5)$ C $(SO^2$ C^2 $H^5)^2$ (Tetronal).

Parmi les *hypnotiques dérivés des hydrocarbures*, il faut noter :

l'héxahydrophenantrene qui est probablement un des éléments actifs de la morphine et des dérivés sur lesquels nous reviendrons.

Les hypnotiques alcooliques sont représentés par l'accol éthylique de l'Hydrate d'amylène ou diméthyléthylcarbinol.

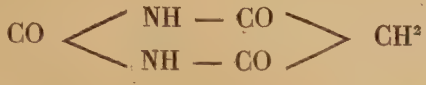
$$(CH^2)^5 \ C^2 \ H^5 \ CHOH)$$

Nous insisterons tout particulièrement sur les hypnotiques dérivés de *l'urée*, connus sous le nom de *barbituriques*.

Ces produits de synthèse jouissent actuellement d'une grande vogue et tendent à remplacer tous les autres hypnotiques. Ils présentent d'incontestables avantages ; l'absence d'accoutumance, comme l'absence d'accumulation, et le fait de pouvoir être administré par voie parentérale, tout au moins pour certains d'entre eux, dont les combinaisons avec les alcalis donnent des solutés injectables.

Nous verrons qu'à côté de cela, leurs inconvénients sont notables.

Ce sont tous des dérivés de la malonylurée ou acide barbiturique.



Les plus utilisés sont :

la diéthylmalonylurée (véronal) ;

la phenylethylmalonylurée (gardénial ou luminal) ;

la diallylmalonylurée (dial) ;

la butylethylmalonylurée (sonéryl) ;

la diéthyliropropylallylmal onylurée solubilisée dans la diéthylamine (Somnifène).

Parmi les alcaloïdes utilisés comme hypnotiques, le premier rang est occupé par la morphine et ses dérivés, surtout la diacétylmorphine ou héroïne et des dérivés modernes de synthèse, sont un type est la dihydroxycodéinone (Eubine). La morphine est un poison général du système nerveux s'accompagnant nécessairement d'accoutumance.

Nous insisterons surtout sur la scopolamine ou hyoscine et sur l'Hyorciamine jusqu'ici peu utilisées comme hypnotiques sinon associées à la morphine (sédol). Elles produisent un sommeil profond mais entrecoupé de réveils brusques.

Cette classification chimique des hypnotiques n'est nullement superposable à des différences d'action physiologique. Celle-ci n'a d'ailleurs pas encore été élucidée pour le plus grand nombre d'entre eux. Un pas important a été fait dans ce sens par Molitor et Pick. Le but de ces

auteurs était de distinguer les hypnotiques qui agissent sur le centre infundibulaire de ceux à effet cortical.

Par ablation du cortex chez le chien, ils démontrent que l'action hypnotique des bromures, des aldéhydes et des alcools disparaît.

Les dérivés barbituriques, les hypnotiques acétoniques et les sels de calcium et de magnésium conservent leur action qui parfois même paraît augmentée. Ce fait est surtout important à noter en ce qui concerne la scopolamine médiocre hypnotique quand elle est utilisée seule. Expérimentalement Pick a noté que cette substance qui n'a aucune action hypnotique chez le lapin normal, détermine par contre un sommeil profond chez l'animal dont le télencéphale a été enlevé.

Nous croyons à la suite de ces auteurs que leurs constatations expérimentales pouvaient avoir une portée pratique considérable. Nous avons donc essayé d'étendre les essais sur le terrain thérapeutique.

Nous nous sommes inspirés d'autre part des travaux de Fischer pour expérimenter l'action de l'ion calcium peu utilisé en thérapeutique hypnotique. Cet auteur a constaté une forte diminution de la calcémie pendant le sommeil.

Celui-ci serat fixé au niveau du centre hypothalamique.

Malgré cette donnée théorique, l'action du calcium seule est peu nette et Pick explique ce fait de la manière suivante :

Il injecte un sel de magnésium à un animal normal d'une part, à un animal privé de cortex d'autre part.

Tous les deux s'endorment. Puis il injecte une petite dose (20 centigrammes) de chlorure de calcium à tous les deux. L'animal normal se réveille immédiatement en sursaut, tandis que l'animal décérébré dort beaucoup plus profondément.

Le calcium aurait donc un effet excitant sur le cortex, un effet dépressif sur le centre infundibulaire.

IV. EXPÉRIENCES SUR LES ASSOCIATIONS D'HYPNOTIQUES

La dualité du lieu d'élection des hypnotiques a dû conduire tout naturellement à l'idée d'associer des hypnotiques pour obtenir un meilleur rendement.

Steinmetzer envisage l'association :

1° de deux paralysants corticaux ;

2° d'un paralysant cortical et un infundibulaire ;

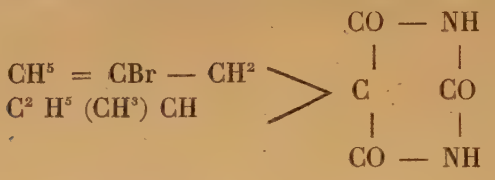
3° de deux paralysants infundibulaires.

Ces associations auraient eu un rendement remarquable, surtout celle de deux paralysants infundibulaires. Mais Steinmetzer se place exclusivement sur le point de vue de la profondeur du sommeil. Nous considérons qu'en thérapeutique humaine, celle-ci est accessoire à côté de l'étendue minima et la réversibilité.

L'association d'un bromure comme paralysant cortical et d'un barbiturique comme paralysant infundibulaire a été introduite en thérapeutique sous la forme de bromoïsovalérylurée (Bromural).

$(CH^3)^2\ CH — CHBr — CO — NH — CO — NH^2$

et de bromopropénylbutylmalonylurée (pernoctone.



Nos essais ont porté tout d'abord sur ces deux produits.

Le Bromural chez le même sujet s'est montré infiniment plus actif que le somnifène que nous avons pris comme témoin.

Avec une dose quatre fois moindre de Bromural, nous avons obtenu un sommeil un peu plus rapide qu'avec le somnifène.

Mais le plus important selon nous, c'est que le réveil était prompte et les sensations pénibles d'engourdissement, de frilosité qui suivent le sommeil dû au somnifène faisaient défaut.

Le résultat était encore plus frappant avec le *Pernoctone*. Toujours chez le même sujet, nous avons administré :

le premier jour : 1 gr. de Veronal ;

le second jour : 0.20 de Bromural ;

le 3e jour : 0.20 de Pernoctone ;

le 4e jour, nous avons laissé évoluer le sommeil normal.

Nous avons eu surtout en vue la qualité du réveil mesurée par le temps qui s'écoule entre un réveil brusque et provoqué et le retour aux fonctions psychiques normales.

Avec le véronal au réveil par un coup de sonnette se produit d'abord un brusque sursaut puis le sujet se ren-

dort progressivement. Un nouveau coup de sonnette prolongé cette fois-ci avait déterminé un réveil définitif. Mais ce réveil a été progressif et à l'aide des épreuves fonctionnelles généralement en usage (rapidité des réactions psychomotrices) nous avons pu constater que l'état de veille normal n'a été atteint qu'au bout de 2 heures $\frac{1}{2}$ en moyenne.

Avec le Bromural (dose 5 fois moindre) le réveil est survenu dès le premier coup de sonnette. Là encore, il s'agissait au retour progressif de l'état de veille, mais les réactions psychomotrices ont atteint leur minimum de temps au bout d'une heure.

Avec le pernoctone retour des réactions extrêmement rapide (20 minutes env.) mais sensations anormales, lourdeur de tête, engourdissement et frilosité.

Le sommeil absolument normal, sans administration d'hypnotiques, permet un réveil avec retour aux réactions psychomo-normales au bout d'un temps variant de 2 minutes à un quart d'heure.

Essais avec l'association bromure scopolamine, 1^er^ *cas.* Nous avons mesuré la qualité du réveil avec l'association du bromure de sodium (2 grammes) et du brombydrate de scopolamine (deux dixièmes de milligramme).

Le sommeil était absolument normal. Respiration lente mais régulière, poids à 72. Pas de réveil intermédiaire. Après 8 heures de sommeil réveil brusque par coup de sonnette.

Retour des réactions psychomotrices en 40 minutes. Dans un *deuxième cas,* nous avons donné 3 grammes de bromure de sodium suivi une demi-heure à fin de l'injec-

tion d'un idxième de milligr. de bromhydrate de scopolamine. Sommeil excellent, aucun signe organique anormal.

Retour des réactions psychomotrices plus lentes, 5o minutes environ.

Dans notre 3e *observation*, nous avons interverti les doses. Nous avons donné 1 gr. 5o de bromure de sodium et 3 dixièmes de milligrammes de scopolamine.

Le sommeil s'est produit plus difficilement, mais au réveil les réactions psychomotrices sont redevenues normales au bout de 20 minutes environ

---

Expériences sur l'association de chlorure de calcium et de bromure de sodium

Nos expériences se sont portées sur un très grand nombre de sujets, mais nous ne pouvons tenir compte que de celles qui comportaient l'administration d'une dose assez élevée de chlorure de calcium, au-dessus de 5 grammes.

Nous avons toujours donné 2 grammes de bromure de sodium, ensuite une demi-heure après du chlorure de calcium.

Au dessous de 5 grammes, le chlorure de calcium semblait agir en empêchant le sommeil.

Dans un cas de chlorure de calcium à 3 grammes, le sommeil n'est survenu que 2 h. $\frac{1}{2}$ après l'administration

de bromure, tandis que chez le même sujet, dans des conditions analogues, mais sans calcium, il survient 1 heure après.

Au-dessus de 5 grammes, la profondeur du sommeil semble augmenter avec la dose employée. Mais l'augmentation de dose est suivie d'accidents sans gravité, mais assez ennuyeux, comme la céphalée et surtout de la diarrhée.

Les conditions optima nous semblent être 2 grammes de bromure de sodium, suivi une demi heure après de 6 grammes de chlorure de calcium.

Dans ces cas, le sommeil survient assez rapidement, il est profond et le réveil provoqué après 8 heures de sommeil est caractérisé par un retour rapide des réactions psychomotrices normales, au bout d'un temps, variant de 10 à 20 minutes.

Jusqu'ici, nos essais ont été portés sur des sujets normaux, tout au moins quant à leur fonction hypnique.

Chez les sujets insomniques, nous avons tenté de trouver des substances dépourvues d'action hypnotique par elles-mêmes, mais pouvant favoriser le sommeil. A la suite des travaux de Hess, il semble que le sommeil se caractérise par une prédominance parasympathique du système autonome.

Nous avons essayé chez des sujets insomniques d'associer des paralysants du sympathique ou des excitants du parasympathique.

Il nous semblait que l'administration de tartrate d'Ergotamine (Gynergène) et du chlorhydrate d'Eserine, sont susceptibles de faciliter le sommeil dans les insom-

nies en apparence rebelles et résistantes aux hypnotiques seuls.

A la suite de nos essais que nous poursuivons encore actuellement, il semble que le cas le plus favorable pour provoquer un sommeil artificiel analogue au sommeil naturel soit l'association d'un paralysant cortical avec un paralysant infundibulaire.

Cette association permet d'obtenir une inhibition relativement peu étendue avec une réversibilité qui est voisine de celle du sommeil normal.

Il semble que pour l'obtention d'un bon sommeil artificiel, il faille plutôt agir en favorisant l'apparition d'un sommeil normal. Ceci s'obtient en ajoutant des substances parasympathicotropes.

Nous devons mettre en garde contre l'abus de hypnotiques infundibulaires et nous rappelons que ces substances agissent sur un centre situé au voisinage de centres végétatifs importants, de la thermogénèse, de la diurèse, de la digestion et peut-être de l'immunité contre les infections. Ce dernier fait explique peut-être les accidents survenus à la suite d'administration de barbituriques, ayant toute l'apparence d'une infection.

CONCLUSIONS

1° Le sommeil normal est essentiellement le résultat d'un processus d'inhibition limitée à une zone cérébrale correspondant fonctionnellement à la faculté de répondre aux excitations extérieures par des actes complexes adaptés.

2° Le sommeil toxique déterminé par l'administration d'hypnotiques n'est jamais absolument identique au sommeil naturel.

3° Le meilleur rendement hypnotique semble être obtenu par l'association d'hypnotiques corticaux et infundibulaires. Cette association permet d'employer des doses moindres et d'obtenir un réveil facile.

4° Dans le but de favoriser la production d'un sommeil normal, il semble que l'utilisation des substances créant un état parasympathicotonique puisse avoir un très bon résultat.

BIBLIOGRAPHIE

ARISTOTE. — *De Somno et Vigila.*

BERGSON. — *Le rêve*, Revue scientifique 1901, 4e s., XV.

BERNARD (Cl.). — *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris 1875.

— *Leçons sur les Anesthésiques et l'asphyxie*, Paris, 1875.

BLUMENBACH. — *Anfangsgrunde der Physiologie*, 1795.

BOUCHARD (Ch.). — *Sur les variations de la toxicité urinaire pendant la veille et pendant le sommeil.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 29 mars 1886.

— *Sur la théorie toxique du sommeil et de la veille*, C. R., Acad. des Sciences, 1911.

BRISSEMORET et JOANNIN. — *Sur les propriétés pharmacodynamiques de la cholestérine*, C. R. Soc. Biol. 1912, LXXII.

BROWN-SÉQUARD. — *Le sommeil normal, comme le sommeil hypnotique, est le résultat d'une inhibition de l'activité intellectuelle.* Archives de physiol. normale et pathologique, 1889, 5e s.

RAMON Y CAJAL. — *Algunas conjecturas sobre el mecanismo anatomico de la ideacion. Hipotesis sobre*

el mecanismo histologico de la asociacion del suevo y del estado vigil, Madrid, 1895.

Chossat (Ch.). — *Recherches expérimentales sur l'inanition*, Ann. des Sciences, 1843, XX.

Claparède. — *Esquisse d'une théorie biologique du sommeil*, Arch. de psychologie, 1905, IV.

Demole. — *Archiv fur expermentelle Pathol und Pharmakologie*, 1926, t. CXX.

Dastre. — *Les anesthésiques, Physiologie et applications chirurgicales*, Paris, 1890.

Devaux. — *Théorie osmotique du sommeil*, Acad. gén. de médecine, 1906.

Dubois (Raph.). — *Théorie physiol. du sommeil*, Revue scientifique, 1911, 2e s.

Duval (Math.). — *L'amœboïsme des cellules*, Théorie histologique du sommeil. *Les nervi nervorum*. Revue scientifique, 1898, 4e s., II.

Economo (Von). — *Discussion du rapport de* Lhermitte *et* Tournay, revue Neurol., juin 1928.
Journ. de Neurol. et de Psych., juillet 1928.

Evrera (L.). — *Note sur la théorie toxique du sommeil*, Bull. Soc., Biol., 1891, XLIII.

Forel. — *Der Hypnotismus*, 1895.

Foster. — *A new standpoint in sleep theories Am. Journ. of Phys.*, 1900, XII.

Fischer. — *Arch. fur exper. Pathol und Pharmakologie*, 1926, t. C. XX.

Galien. — *De pulsuum usu.*

Gélineau. — *De la Narcolopsie*, Gazette des Hôp., 1880.

GIBBONS. — *Sleep and sleeplessness*, Pacific Med et Chir Journal, 1883, 84, XXV.

HERLITZKA. — *Action de l'oxyde de carbone sur le système nerveux*, Ann. ital. de Biol., 1900.

HERZ (Franz). — *Selbstbeobachtung uber freiwillige Schlafentziehung*, Arch. f. ges. Physiol., 1923.

KLEITMANN. — *Studies on physiologie of Sleeps*, Am Journ. of Phys., 1er oct. 1925.

LAFONT. — *Observations sur les animaux marins du bassin d'Arcachon*, 1870.

LENGLET. — *Etude critique sur quelques points de la phys. du sommeil*, Thèse Paris, 1872.

LÉPINE. — *Théorie mécanique de la paralysie hystérique, du somnambulisme, du sommeil naturel et de la distraction*, Bull. soc. Biol., 9 février 1895.

LHERMITTE et TOURNAY. — *Rapport à la Réunion Neurologique internationale*, Revue Neurol., juin 1927.

LORAND. — *Myxœdème et maladie du sommeil*, Presse méd., déc. 1905.

MARINESCO, SAGER et KREINDLER. — Jeitsch f. d. gesamten, Neurol. und Psych., 1929.

MAUTHNER. — *Poliencephalitis und Schlaf Wien, Med. Woch*, 1891, XLI.

MOLITOR et PICK. — Arch. f. exp. P. u. P. 1926, CXV.

MOSSO. — *Les phénomènes psych. et la température du cerveau*, Arch. ital. de Biol., 1892.

PAVLOV. — *Skandiniavische Archiv der Physiologie*, 1923, LIV.

PIÉRON (H.). — *Le problème physiologique du sommeil*, Paris, 1913.

Plutarque. — *Planta Philosophorum.*

Preyer. — *Schlaf durch Ermüdungs stoffe*, Centralbl. f. me diz Wisseusds, 1875.

Ravina. — Presse Med, 23 mai 1928.

Rosembaum. — *Warum müssen wir schlafen ?* Diss. de Berlin, 1892.

Salmon. — *La fonction du sommeil*, Paris, 1910.

Empivicus (Sextus). — *Adversus Mathematicos.*

Steinmetzer. — Ach. F. exp. P. u. P., 1928, C. XXXII.

Willis. — *Deanima brutorum*, ch. XXVI.